

Die Restfiltration der Ratte nach Kochsalzfütterung

**Experimentelle Untersuchung zur Pathogenese
der akuten Anurie**

von

Manfred von Crailsheim

aus

Bamberg

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546226_0108

Aus der 4. Medizinischen Klinik
der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. U. Gessler

Die Restfiltration der Ratte nach Kochsalzfütterung

**Experimentelle Untersuchung zur Pathogenese
der akuten Anurie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Manfred von Crailsheim

aus

Bamberg

Gedruckt mit der Erlaubnis der medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Schiefer

Referent: Prof. Dr. U. Gessler

Correferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung 24. 11. 1970

Danken möchte ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Gessler für das Thema dieser Arbeit und für seine freundliche Beratung und Unterstützung.

Herrn Dr. med. K. Schröder danke ich für seine Hilfe und Rat beim experimentellen Teil dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung:	Seite
Einfluß der Kochsalzzufuhr auf den Natriumplasma- spiegel und die Nierenfunktion	2
Methode:	
Prinzip	6
Versuchsverlauf	7
Kritische Bemerkungen zu Methode	9
Ergebnisse	10
Diskussion:	
Zusammenfassung der Ergebnisse	38
Plasmanatriumspiegel	39
Blutdruck	40
Inulinplasmakonzentrationen	42
Nierenfunktion und glomeruläres Filtrat	43
Zusammenfassung	48
Bedeutung der Kochsalzzufuhr für die Klinik	49
Literaturnachweis	50

Einleitung

Einfluß der Kochsalzzufuhr auf den Natriumplasmaspiegel und die Nierenfunktion

Natrium wird sowohl mit dem Trinkwasser als auch mit der Nahrung aufgenommen. Es ist das wichtigste Kation der extrazellulären Flüssigkeit. Nur 2,4 % des gesamten Körperrnatriums befindet sich intrazellulär, während 97,6 % extrazellulär liegt (Leibman und Edelman 18).

70 % des gesamten Körperrnatriums ist austauschbar. 40 % des Natriumbestandes befindet sich im Knochen - 10 % davon müssen also auch austauschbar sein (Siegenthaler 65).

Die Natriumplasmakonzentration ist leicht zu erfassen und kann uns wichtige Aufschlüsse über die Natriumbilanz des Körpers geben. Sie beträgt normal um 142 mval/l (Gamble 23), das nach Edelman und Leibman 11,2 % des gesamten Körperrnatriums oder 15,9 % des austauschbaren Natriums entspricht.

Wir sprechen von Hyponaträmie wenn die Plasmakonzentration unter 132 mval/l liegt - vorausgesetzt, daß es sich um exakte Werte handelt (Hodler 35, Mach 43). Eine Hypernaträmie liegt dann vor, wenn die Natriumplasmakonzentration 150 mval/l überschreitet.

Beim gesunden Menschen ist sowohl eine Hypo- als auch eine Hypernaträmie selten zu beobachten. Was sind die Gründe hierfür?

Der Natriumbestand des Körpers wird durch Anpassung der Natriumausscheidung an vermehrte oder verminderte Kochsalzzufuhr weitgehend konstant gehalten.

Die Natriumausscheidung erfolgt dabei zu 95 % durch die Niere, zu 4,5 % durch den Darm und nur zu 0,5 % mit dem Schweiß. Der Niere kommt also die größte Bedeutung zu. Hier wird die Natriumausscheidung durch Änderung der tubulären Natriumresorption reguliert (Crawford, Ludermann 11, Stein 69). Normalerweise werden mehr als 99 % des filtrier-

ten Natriums resorbiert; nur etwa 0,5 % werden mit dem Urin ausgeschieden. 85 % werden im proximalen und 14,5 % werden im distalen Tubulus resorbiert.

Die tubuläre Natriumresorption wird im wesentlichen durch die Nebenniere gesteuert. Loeb (40,41) fand 1932, daß ein Ausfall der Nebennierenrinde bei Mensch und Tier zu einer übermäßigen NaCl Ausscheidung führt, die mit einer Kaliumretention einhergeht. Dabei sinkt der Natriumplasmaspiegel auf Werte von 120 mval/l.

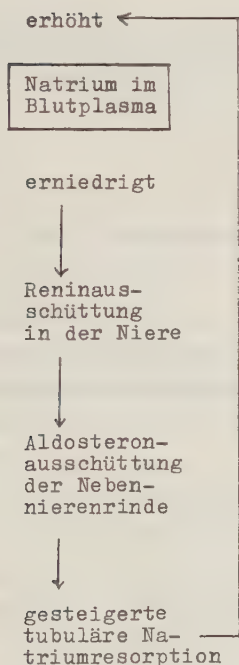
Aus Nebennierenrindenextrakten wurden bisher mehr als 30 Steroide mit Hormoncharakter identifiziert, die alle eine unterschiedliche Wirkung auf die tubuläre Natriumrückresorption ausüben. d-Aldosteron hat von diesen die stärkste Wirkung und wird deshalb als Mineralocorticoid bezeichnet.

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet (Giroud 27). Bei natriumarm ernährten Tieren und Menschen ist diese Zone hypertrophiert (Badinez 4, Deane 17, Nichols 47, Pitcock 53), gleichzeitig steigt die Aldosteronkonzentration im Nierenvenenblut (Mc Donald 44, Rosnagle 56) und im Blut an (Liddle 39, Luetscher 42). Aber nur 2 % des tubulär resorbierten Natriums unterliegt der hormonellen Steuerung (August 2, 3, Roemmelt 54). Diese 2 % entsprechen einem NaCl-Verlust beim Menschen von etwa 30 g pro Tag.

Die Glukokortikoidsekretion wird von der Hypophyse durch ACTH gesteuert. Die Aldosteronausschüttung ist aber weitgehend unabhängig von ACTH (Davis, Bahn, Yankopoulos 14, Davis, Carpenter, Ayers, Bahn 15, Rosenfeld 55, Singer-Stack-Dunne 66). Dagegen aber ergaben Versuche an aldosteronverarmten, hypophysektomierten Hunden eine Aldosteronsekretion durch Gabe von Nierenextrakten (16). Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Aldosteronsekretion durch das in der Niere gebildete Renin (siehe später) ausgelöst wird.

Der Regelkreis sieht dabei folgendermaßen aus: Erniedrigter Natriumplasmaspiegel führt zu einer Freisetzung von Renin in der Niere. Dies gelangt auf dem Blutweg zur Nebennierenrinde. Dort erfolgt eine Ausschüttung von Aldosteron. Aldosteron bewirkt an den Nierentubuli eine vermehrte Natriumresorption. Bei Hypernaträmie wird entsprechend weniger Renin und somit Aldosteron ausgeschüttet: Die tubuläre Natriumresorption ist vermindert.

Schema zur Regulation der Natriumausscheidung



Auch das im Hypophysenhinterlappen gebildete Vasopressin scheint einen Einfluß auf die Natriumausscheidung zu haben. Bei Säugetieren wurde nach Vasopressininjektion meist eine Natriurese beobachtet (Brunner, Kuschinsky, Peters 10, Herken Senft Schaper 34, Jard, Morel 36, Peters 52).

Kochsalzzufuhr, Natriumplasmaspiegel, Nebenniere und Niere stehen in engem Zusammenhang, wobei der Niere die größte Bedeutung zukommt. Sie ist bei der Natriumausscheidung Steuer- und Erfolgsorgan.

Neuere Versuche ergaben nun, daß die Natriumaufnahme nicht nur einen Einfluß auf die tubuläre Natriumresorption sondern auch auf die glomeruläre Filtration hat (Thureau, Schnermann 73).

So erzeugten Schröder und Gessler (26) bei Ratten durch kochsalzarme Ernährung und Peritonealdialyse mit isotoner, natriumfreier Lösung einen Natriummangel. Dieser Natriummangel verursachte eine verminderte glomeruläre Filtration.

Fragestellung

Wie gezeigt wurde, spielt Natrium eine große Rolle im Geschehen des Salz- und Wasserhaushaltes. Natriummangel führt zu einem verminderten glomerulären Filtrat.

Es soll deshalb hier untersucht werden, welchen Einfluß eine Natriumbelastung auf die glomeruläre Filtration beim akuten, experimentellen Nierenversagen ausübt.

Methode

Prinzip

In den folgenden Versuchen dient das in der Niere und im Harn nachgewiesene Inulin als Kriterium der Filtration. Inulin wird weder sezerniert noch resorbiert (6, 31, 64).

Für die Untersuchung der glomerulären Filtration unter Bedingungen der Oligo-Anurie war die Inulinclearance nicht anwendbar (Balint, Forgacs 5). Wir prüften deshalb die Nierenfunktion nach einer Methode, die von Gessler und Mitarbeiter bei ähnlichen Versuchsanordnungen angegeben wurde (24, 25): Albinoratten wird über 90 Minuten bis zum Fließgewicht Inulin infundiert und die Inulinkonzentrationen in Nierenrinde und -mark getrennt bestimmt, da sich beide in ihrer funktionellen Leistung unterscheiden (Brunner et al. 10).

Das in der Niere gefundene Inulin setzt sich zusammen aus:

Inulin des Kapillarblutes

Inulin des Extrazellulär-raumes

Inulin in den Tubuli

Angaben zur Methode

Die Versuche wurden an männlichen, weißen Ratten des gleichen Stammes (Sprague-Dawley) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 256 ± 26 ; $235 \pm 18,6$; $324 \pm 49,5$ g durchgeführt.

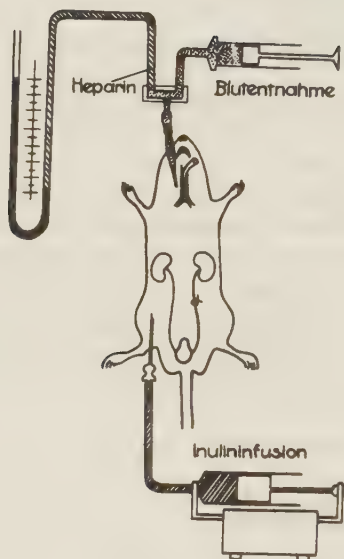
Eine Gruppe von 11 Tieren wurde mindestens 20 Tage lang mit einer 0,9 % NaCl-Lösung getränkt (Gruppe 1 im folgenden).

Eine zweite Gruppe von 12 Tieren erhielt mindestens 20 Tage eine 1,5 % NaCl-Lösung (Gruppe 2 im folgenden).

Beide Gruppen konnten von der Kochsalzlösung so viel trinken wie sie wollten. Sie erhielten Normalkost.

Als Vergleich dienten 12 Tiere, die Normalkost und Leitungswasser erhielten.

Versuchsanordnung



Versuchsverlauf

Nach intraperitonealer Nembutalnarkose (60 mg/kg Körpergewicht) wurde eine Tracheotomie durchgeführt, die linke Arteria carotis freigelegt und eine Plastikkanüle eingebunden. Diese stand mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung. Das System war mit einer 0,2 % Calcium-Heparinlösung in 5 % Glukose aufgefüllt worden.

Nach Eröffnung des Abdomens entlang der Linea alba wurde der linke Ureter unterbunden und die Blase durch Punktion entleert. Anschließend wurde über die Kanüle 0,5 ml der Calcium-Heparinlösung injiziert und durch Aderlaß eine gezielte Blutdrucksenkung ausgeführt. Bei dem auf diese Weise gewonnenem Blut wurde das Serum-Natrium bestimmt.

Der Blutdruck wurde alle fünf Minuten protokolliert und davon ein Mittelwert gebildet.

Die Versuchstiere lagen während des Experiments auf einem Heizkissen und waren zugedeckt. Die Körpertemperatur konnte so konstant auf 36 - 37 Grad gehalten werden.

Infusion

Nach Aufsuchen einer Vena saphena magna wurde eine 1 %-ige Inulinlösung in 5 % Glukose injiziert. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde für die ersten zwanzig Minuten so gewählt, daß 0,50 Mikrogramm Inulin/Minute/100 Gramm Körpergewicht infundiert wurde. Für die weiteren siebenzig Minuten gaben wir 0,167 Mikrogramm/Minute/100 Gramm Körpergewicht. Nach Ablauf von 90 Minuten wurden die Nierenpole beiderseits abgeklippt und die Nieren innerhalb von 8 Sekunden in flüssige Luft gebracht, ebenfalls die Blase.

Anschließend wurde zur Inulinbestimmung im Plasma die Aorta punktiert.

Nierenmark und -rinde wurden nach leichtem Auftauen getrennt und der Harn der Nierenbecken und der Blase wie ein Ausgußstein herausgeschält.

Von beiden Nieren wurde je eine Probe zur Trockensubstanzbestimmung entnommen und nach vorherigem Wiegen bis zur Gewichtskonstanz in einem Trockenschrank belassen.

Das Nierengewebe wurde getrennt zur Enteiweißung nach Ross und Mokotoff (81) aufgearbeitet und die Inulinkonzentration im Plasma, in der Nierenrinde, im Mark, im Nierenbecken und im Blasenharn nach Little (80) und Wahler (78) bestimmt.

Zusammenfassung

1. Die Einstellung des Blutdruckes auf den gewünschten Wert erfolgte durch Blutentnahme aus der Arteria carotis.
2. In dem so gewonnenen Plasma wurde das Natrium bestimmt.
3. Inulin wurde bestimmt:
 - im Plasma
 - in der Nierenrinde
 - im Nierenmark
 - im Harn des gestauten Nierenbeckens
 - im Blasenharn

Kritische Bemerkungen zur Methode

1. Bei der Ratte beträgt der normale Blutdruck 120/90 mm Hg, gemessen mit dem strain gauge (Gessler et al. 24, Thureau et al. 74) bei einer Amplitude von 30 mm Hg.
Bei dem Quecksilbermanometer, den wir verwendeten, treten infolge der hohen Pulsfrequenz von 400/Minute und der Trägheit der Quecksilbersäule nur Schwankungen von 3 - 4 mm Hg auf, die sich bei Eintritt des Schocks noch verkleinern.
Der in unseren Versuchen gemessene Blutdruck entspricht somit dem mittleren arteriellen Druck: 102 mm Hg des Quecksilbermanometers entsprechen einem systolischen Druck von 120 - 125 mm Hg, 42 mm Hg einem von 55 - 60 mm Hg und 20 mm Hg einem tatsächlichen von 30 - 35 mm Hg (24).
Damit erklärt sich, daß andere Autoren bei ähnlichen Versuchen jeweils höhere Blutdruckwerte angeben.
2. Inulin wird proportional zur Plasmakonzentration filtriert. Es wird weder sezerniert noch resorbiert. Verschiedentlich wurde aber die Zuverlässigkeit von Inulin zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate angezweifelt (Frey 21, Scott et al. 63, Solomon et al. 68). Die Tubuluszelle speichert geringe Mengen von Inulin, die aber bei der Clearance vernachlässigt werden können. Die Inulinclearance kann nur bei ausreichender Diurese angewandt werden (Balint und Forgacs 5). Eine Reihe von Arbeiten zeigen aber, daß Inulin als glomeruläre Testsubstanz geeignet ist (Baumann et al. 6, Gutmann et al. 31).
3. Die exakte Trennung der Nieren in Rinde und Mark hängt weitgehend vom persönlichen Geschick des Präparators ab. Die erhobenen Befunde zeigen jedoch hier eine zu vernachlässigende Streuung.
4. Eine Änderung der G.F.R. durch die Pentobarbitalnarkose ist wahrscheinlich. Da aber bei allen Tieren gleiche Mengen angewandt wurden, ist ein Vergleich der Nierenfunktion gerechtfertigt.

Ergebnisse

Vorbemerkung

Mittelwerte werden mit dem dreifachen mittleren Fehler des Mittelwertes $3\bar{\sigma} = \frac{3\bar{\sigma}}{\sqrt{n}}$; $\bar{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum (\Delta x)^2}{n-1}}$; angegeben.

Signifikant verschieden sind zwei Werte, wenn ihre Differenz größer als $3\bar{\sigma}$ ist.

Verhalten der Tiere

Die kochsalzreich ernährten Tiere zeigten kein unterschiedliches Verhalten zu den normal ernährten Tieren. Eine erhöhte Morbidität oder Mortalität war nicht zu verzeichnen. Ödembildung war nicht feststellbar.

Gemessene Werte

Blutdruck

Der Blutdruck war bei allen drei Gruppen im Bereich der Norm. Eine Blutdrucksteigerung war bei den kochsalzreich ernährten Tieren nicht feststellbar.

Blutdruckwerte:

Kontrolle	$119 \pm 8,05$ mm Hg
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$117 \pm 8,2$ mm Hg
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$118 \pm 9,1$ mm Hg

Wassergehalt der Nieren

Der Wassergehalt der Gruppe 2 (1,5 % NaCl) ist gegenüber der Kontrolle leicht, jedoch nicht signifikant erhöht.

	<u>ungestaute</u>	<u>gestaute Niere</u>	
Kontrolle:	$3,46 \pm 0,37$	$3,79 \pm 0,41$	g H ₂ O/g Trockensubstanz
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$3,40 \pm 0,98$	$3,82 \pm 0,21$	
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$3,68 \pm 0,36$	$3,95 \pm 0,66$	

Bei allen drei Gruppen ist der Wassergehalt der gestauten Niere gegenüber der ungestauten erhöht, jedoch nicht signifikant.

Natrium im Plasma

Eine erhöhte Natriumzufuhr führt zu einem Anstieg des Natriumplasmaspiegels:

Kontrolle:	$143 \pm 2,2$ mval/l
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$149 \pm 6,7$ mval/l
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$150 \pm 2,9$ mval/l

Die Natriumplasmakonzentration von Gruppe 2 war signifikant höher als die der Kontrolle. Die von Gruppe 1 war erhöht, jedoch nicht signifikant.

Ergebnisse

Tabellen und Kurven

Harnmengen und Inulinkonzentrationen im Harn

Kontrolltiere

RR	Harn im gestauten Nierenbecken		Harn in der Blase	
mm Hg	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin NB)}}{\text{min. 100 gKG}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin NB)}}$	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin Blase)}}{\text{min. 100 g (KG)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Blase)}}$
25	-	-	-	-
37	-	-	-	-
39	-	-	-	-
51	0,096	27,1	0,45	36,5
56	0,113	38	0,018	27
56	0,032	-	0,77	28,8
62	0,137	26,8	0,058	26,4
62	0,105	-	0,45	-
80	0,372	58,5	0,745	32,1
97	0,109	35	0,172	7,1
99	0,267	41,6	0,725	43,5
111	0,695	80,5	2,19	12

Anmerkung: NB = gestautes Nierenbecken

KG = Körpergewicht

Harnmengen und Inulinkonzentrationen im Harn

Gruppe 1 (0,9 % NaCl)

RR	Harn im gestauten Nierenbecken		Harn in der Blase	
mm Hg	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin NB)}}{\text{min. } 100 \text{ g (KG)}}$	$\frac{\text{mg Insulin}}{\text{g (Urin NB)}}$	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin Blase)}}{\text{min. } 100 \text{ g (KG)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Blase)}}$
22	-	-	-	-
31	-	-	-	-
36	-	-	-	-
38	-	-	-	-
40	-	-	-	-
47	-	-	-	-
54	0,014	39,5	0,277	16,5
55	0,094	2,6	0,505	36,5
70	0,093	14,3	0,252	-
85	0,147	13,8	1,14	24,5
102	0,3	34,3	1,88	0,3

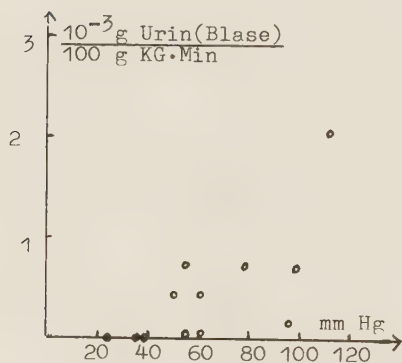
Harnmengen und Inulinkonzentrationen im Harn

Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

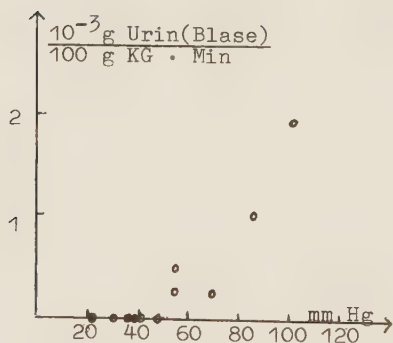
RR	Harn im gestauten Nierenbecken		Harn in der Blase	
mm Hg	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin NB)}}{\text{min. 100 g (KG)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin NB)}}$	$\frac{10^{-3} \text{ g (Urin NB)}}{\text{min. 100 g (KG)}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g (Urin Blase)}}$
24	-	-	-	-
32	-	-	-	-
39	-	-	-	-
41	-	-	-	-
42	-	-	-	-
47	-	-	-	-
49	0,059	30	0,13	6
61	0,393	16,2	0,35	10
63	0,059	14,8	0,19	18
77	0,288	17	0,24	12,4
87	0,253	14,3	1,74	19,2
102	0,385	27	1,47	2,9

Abb. 1

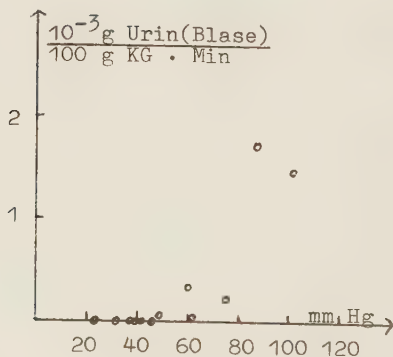
Harnmengen in der Blase pro 100 g Körpergewicht pro Minute in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



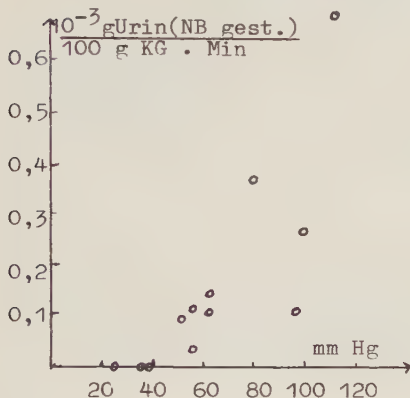
b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



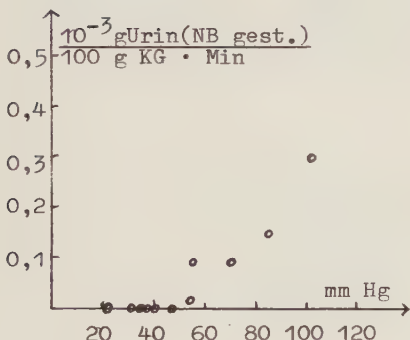
c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Abb. 2

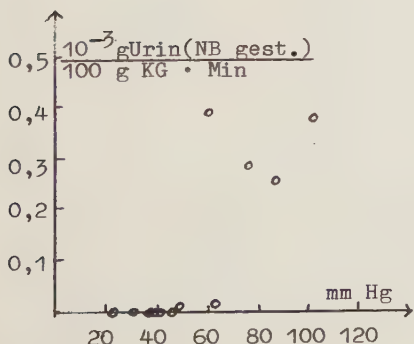
Harnmengen im gestauten Nierenbecken pro 100 g Körpergewicht pro Minute in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Beschreibung zu Abbildung 1 und 2

- a) Bei der Kontrolle besteht unter 51 mm Hg Anurie.
- b) Bei Gruppe 1 (0,9 % NaCl) besteht unter 54 mm Hg Anurie.
- c) Bei Gruppe 2 (1,5 % NaCl) besteht unter 49 mm Hg Anurie.

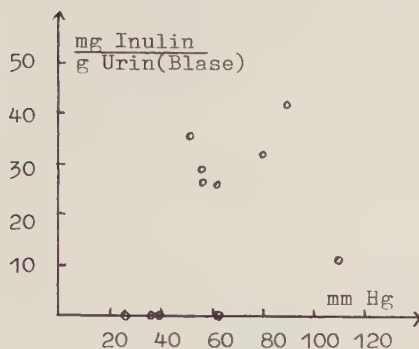
Anurie tritt bei allen Tieren im selben Blutdruckbereich auf. Unter 49 mm Hg sind alle Tiere anurisch. Über 54 mm Hg ist bei allen Tieren Urin nachweisbar.

Auch die Urinmengen beim jeweiligen Blutdruck verhalten sich bei allen drei Gruppen annähernd gleich. Genauere Bestimmungen der Mengen lassen sich mit unserer Methode nicht ausführen, da das Herauslösen des gefrorenen Urins aus der Blase bzw. aus dem Nierenbecken individuellen Schwankungen unterliegt.

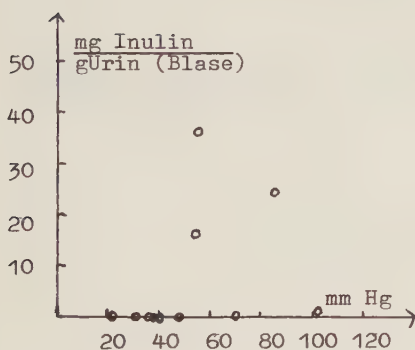
Der Beginn der Diurese ließ sich aber mit der Methode exakt bestimmen. Er war bei allen Gruppen annähernd gleich.

Abb. 3

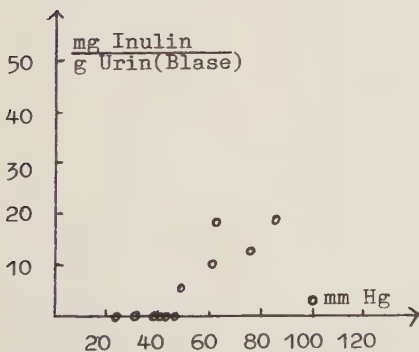
Inulinkonzentrationen im Harn der Harnblase in
Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



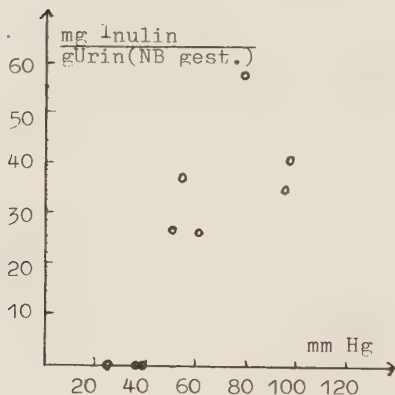
b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



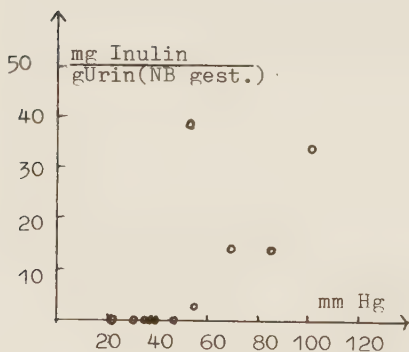
c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Abb. 4

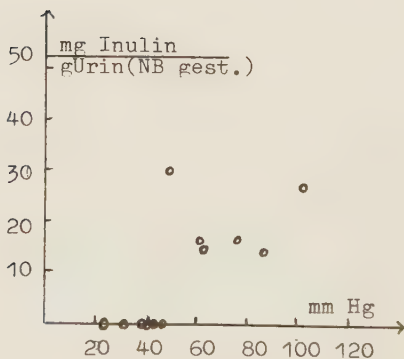
Inulinkonzentrationen im Harn des gestauten Nierenbeckens
in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Beschreibung zu Abbildung 3 und 4

Inulinkonzentrationen im Harn der Harnblase und im gestauten Nierenbecken in Abhängigkeit vom Blutdruck

- a) Bei der Kontrolle war über 51 mm Hg Inulin im Urin feststellbar.
- b) Bei Gruppe 1 (0,9 % NaCl) war über 54 mm Hg Inulin im Urin feststellbar.
- c) Bei Gruppe 2 (1,5 % NaCl) war über 49 mm Hg Inulin im Urin feststellbar.

Bei Beginn der Diurese finden wir hohe Inulinkonzentrationen im Harn der Harnblase und im gestauten Nierenbecken. Mit zunehmender Diurese sinkt die Inulinkonzentration im Blasenurn ab, während sie im Harn des gestauten Nierenbeckens nach einem kurzen Abfall weiter ansteigt.

Die Werte streuen sehr stark, doch erlauben die Ergebnisse die Annahme, daß zwischen den drei Gruppen keine prinzipiellen Unterschiede bestehen.

I n u l i n i m P l a s m a

Kontrolle

RR mm Hg	Inulin im Plasma mg/ml Plasma
25	1,2
37	1,7
39	0,61
51	1,7
56	0,16
56	0,75
62	0,68
62	0,60
80	0,76
97	1,08
99	0,91
111	0,64

I n u l i n i m P l a s m a

Gruppe 1 (0,9 % NaCl)

RR mm Hg	Inulin im Plasma mg/ml Plasma
22	1,9
31	2,68
36	0,8
38	0,26
40	0,94
47	1,08
54	0,92
55	1,66
70	0,48
85	0,54
102	0,36

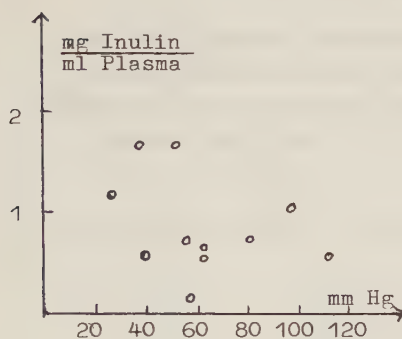
I n u l i n i m P l a s m a

Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

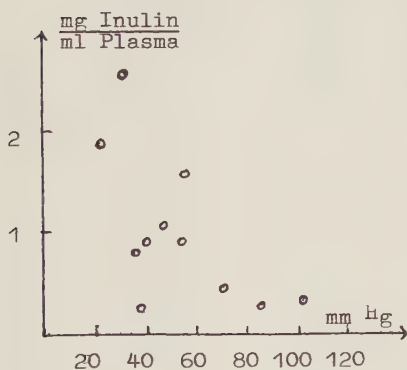
RR mm Hg	Inulin im Plasma mg/ml Plasma
24	1,8
32	1,9
39	1,04
41	1,13
42	0,68
47	0,6
49	1,32
61	0,74
63	0,9
77	0,69
87	0,87
102	0,65

Abb. 5

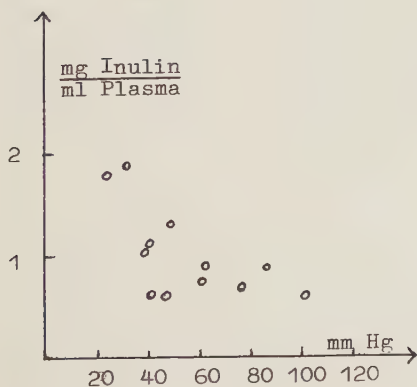
Inulinkonzentrationen im Blutplasma
in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Erläuterung zu Abbildung 5

Inulinkonzentrationen im Blutplasma

Die Inulinkonzentrationen im Blutplasma verhalten sich bei einem Blutdruck von über 60 mm Hg - also bei ausreichender Diurese - annähernd konstant. Darunter steigen sie an. Hier nimmt auch die Diurese ab. Bei Anurie finden wir höchste Inulinplasmakonzentrationen.

Unter den drei Gruppen sind keine wesentlichen Unterschiede feststellbar.

Inulinkonzentrationen im Nierengewebe pro Plasmainulin-
konzentrationen

Kontrolle

RR	Mark gestaut	Mark ungestaut	Rinde gestaut	Rinde ungestaut
mm Hg	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$
25	0,9	0,76	0,7	0,39
37	18,1	17,5	10,2	15,3
39	46,4	21,0	38,5	15,3
51	13,8	11,3	13,0	1,16
56	18,7	16,3	11,0	7,5
56	16,9	16,1	22	23,6
62	27,4	26,6	23,3	21,0
62	39,9	18,7	29,8	30,1
80	35,6	2,64	20,0	1,94
97	12,8	1,81	16,2	1,47
99	41,5	4,04	28,6	2,48
111	45,5	3,52	30,7	1,84

Inulinkonzentrationen im Nierengewebe pro Plasmainulin-
konzentrationen

Gruppe 1 (0,9 % NaCl)

RR	Mark gestaut	Mark ungestaut	Rinde gestaut	Rinde ungestaut
mm Hg	<u>mg Inulin</u> <u>g Niere</u> <u>mg Inulin</u> <u>ml Plasma</u>	<u>mg Inulin</u> <u>g Niere</u> <u>mg Inulin</u> <u>ml Plasma</u>	<u>mg Inulin</u> <u>g Niere</u> <u>mg Inulin</u> <u>ml Plasma</u>	<u>mg Inulin</u> <u>g Niere</u> <u>mg Inulin</u> <u>ml Plasma</u>
22	0,2	0,06	0,28	0,04
31	0,78	0,73	1,38	1,38
36	0,43	10	8	10,2
38	42	20	22,5	12,6
40	28,81	25	28,3	21,8
47	17,4	15,41	14,29	10,45
54	31,01	29,7	22,2	18,6
55	13,4	11,35	11,4	12
70	35,4	21,3	30,6	18,5
85	42	1,27	23,5	1,36
102	63,4	1,21	48,2	4,61

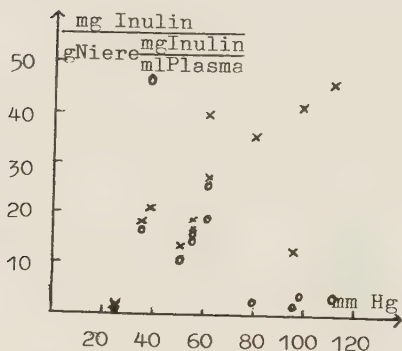
Inulinkonzentrationen im Nierengewebe pro Plasmainulin-
konzentrationen

Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

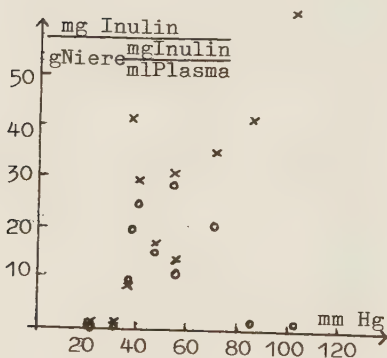
RR	Mark gestaut	Mark ungestaut	Rinde gestaut	Rinde ungestaut
mm Hg	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$	$\frac{\text{mg Inulin}}{\text{g Niere}}$ $\frac{\text{mg Inulin}}{\text{ml Plasma}}$
24	0,58	0,78	0,42	0,25
32	1,06	1,2	1,29	1,22
39	2,88	8,28	5,48	9,7
41	3,46	5,4	5,51	6,96
42	42	37,4	21,6	22
47	25	23,8	18,1	14,2
49	23	20,4	19,2	23,4
61	26,2	13,2	12,4	8,9
63	15,24	11,9	12,1	1,33
77	24	10,86	16,4	7,52
87	25,2	1,6	15,6	1,02
102	38,8	2,6	26,6	6,54

Abb. 6

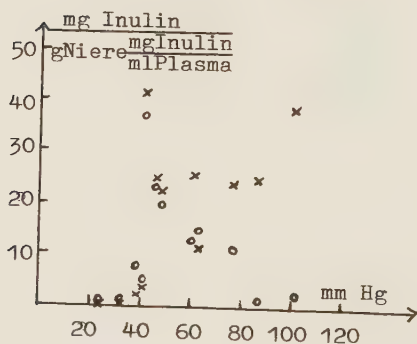
Inulinkonzentrationen im Nierenmark pro Plasmainulinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)

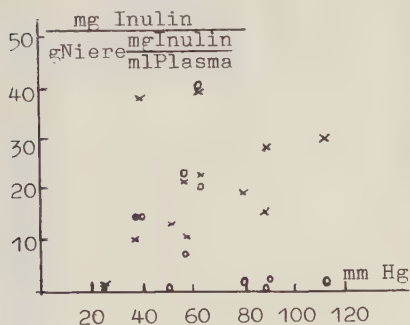


c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

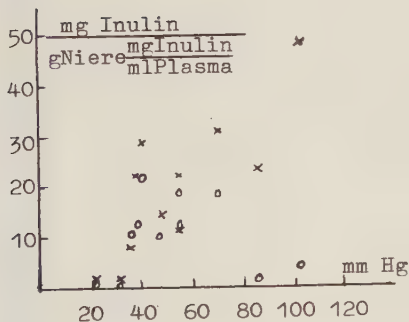
Anmerkung: ○ entspricht ungestauter Niere
x entspricht gestauter Niere

Abb. 7

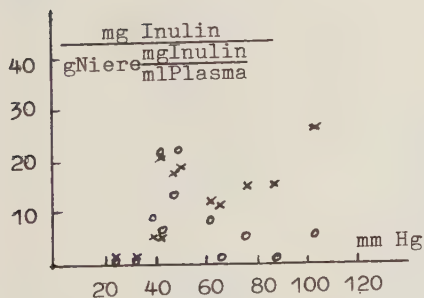
Inulinkonzentrationen in der Nierenrinde pro Plasma-
inulinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Anmerkung: o entspricht ungestauter Niere
x entspricht gestauter Niere

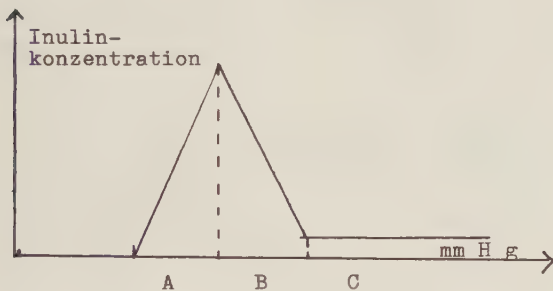
Inulinkonzentrationen im Nierengewebe pro Plasmainulinkonzentrationen
Gleichungen der Regressionsgeraden zur abschnittweisen Beschreibung

Kontrolle		A		B		C	
Mark gestaut							
	$y = 1,86 x - 45,4$			$y = - 0,93 x + 67,7$		$y = 0,55 x - 13,6$	
Mark ungestaut				$y = - 0,57 x + 50,5$		$y = 0,055 x - 2,35$	
Rinde gestaut							
und ungestaut	$y = 1,45 x - 35,6$						
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)		A		B		C	
Mark gestaut							
	$y = 2,04 x - 57,4$			$y = - 0,57 x + 49$		$y = 0,657 x - 16,0$	
Mark ungestaut				$y = - 0,9 x + 68,9$		$y = 0,006 x + 0,66$	
Rinde gestaut							
und ungestaut	$y = 2,09 x - 59,9$						
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)		A		B		C	
Mark gestaut							
	$y = 1,36 x - 30,8$			$y = - 0,625 x + 58,6$		$y = 0,875 x - 47,2$	
Mark ungestaut				$y = 56,7 - 0,645$		$y = 0,053 x - 2,85$	
Rinde gestaut							
und ungestaut	$y = 1,62 x - 52,8$						

Anmerkung zum Verlauf der Regressionsgeraden

Wir beschreiben die Werte der Inulinkonzentrationen im Nierengewebe abschnittsweise durch die Regressionsgeraden A, B, C.

a) ungestaute Niere



b) gestaute Niere

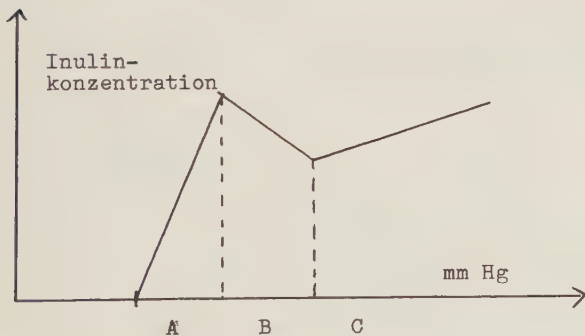


Abb. 8 und 9

Inulinkonzentrationen des Nierengewebes pro Plasmainulin-
konzentrationen in Abhängigkeit vom Blutdruck
Regressionsgeraden im Vergleich

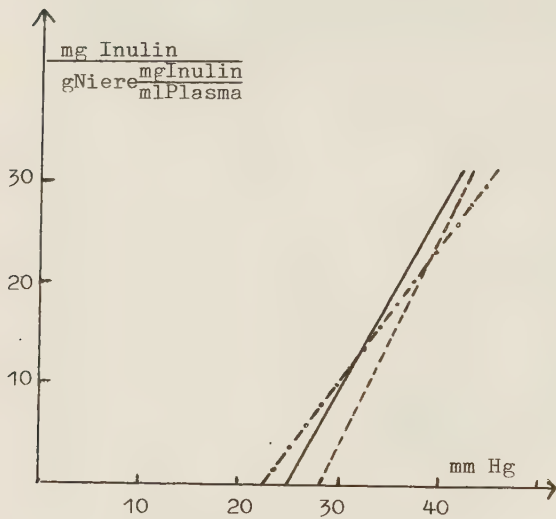


Abb. 8 Nierenmark

Anmerkung:

Kontrolle: ———

Gruppe 1 (0,9%NaCl)-----

Gruppe 2 (1,5%NaCl)·····

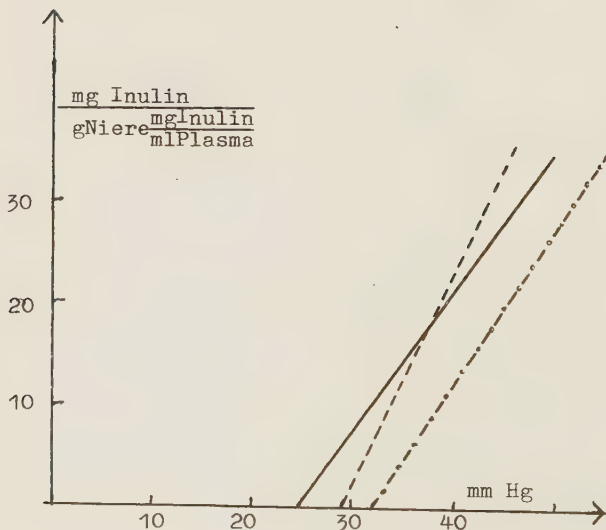
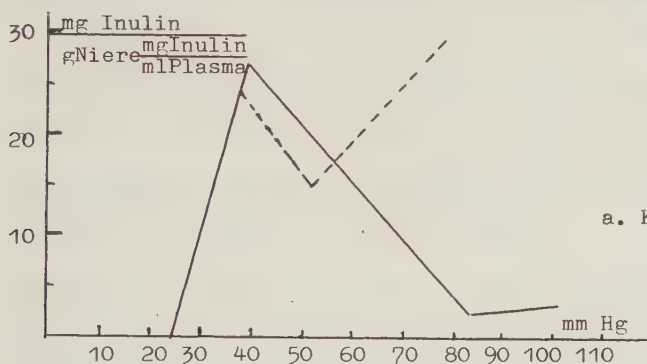


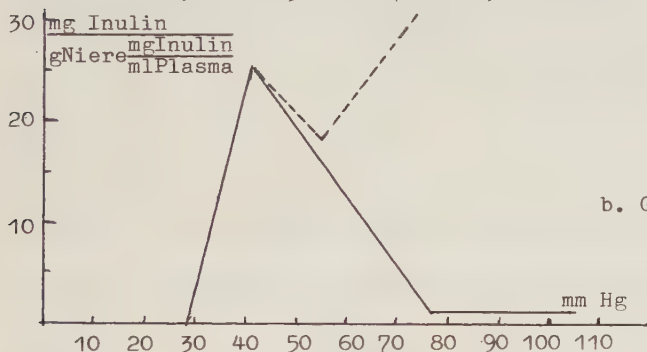
Abb. 9 Nierenrinde

Abb. 10

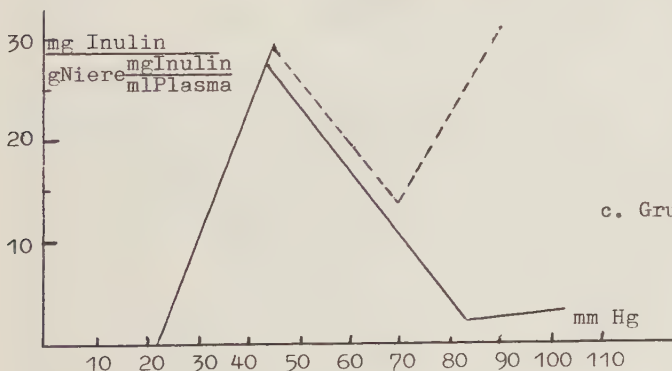
Inulinkonzentrationen im Nierenmark (Abschnitt A, B, C der Regressionsgeraden) in Abhängigkeit vom Blutdruck



a. Kontrolle



b. Gruppe 1 (0,9 % NaCl)



c. Gruppe 2 (1,5 % NaCl)

Anmerkung: gestaute Niere: - - - - -
ungestaute Niere: —————

Beschreibung zu Abbildung 6 - 10

Inulinkonzentrationen in der Niere in Abhängigkeit von den Plasmainulinkonzentrationen

Gemeinsamer Verlauf der Kurven

Bei niedrigen Blutdruckwerten finden wir geringe Mengen von Inulin im Nierengewebe.

Mit ansteigendem Blutdruck zeigt sich eine rasche Zunahme der Inulinkonzentrationen im Nierengewebe, die bald ein Maximum erreichen.

Nach einem folgenden leichten Abfall steigen die Inulinkonzentrationen in der gestauten Niere wieder steil an, um hohe Werte zu erreichen. Die Inulinkonzentrationen in der ungestauten Niere nehmen weiter ab und verhalten sich in einem oberen Blutdruckbereich konstant niedrig.

Vergleich der Gruppen

Zwischen 22 - 25 mm Hg sind bei allen Gruppen die ersten Inulinkonzentrationen im Nierengewebe nachweisbar.

Die Kurven steigen dann rasch an mit einem Gipfel

der Kontrolle bei 39 mm Hg

der Gruppe 1 (0,9 % NaCl) bei 38 mm Hg

der Gruppe 2 (1,5 % NaCl) bei 42 mm Hg

Vergleich der Regressionsgeraden im Abschnitt A (Abb. 8 und 9)

Anmerkung: Im Abschnitt A wurde aus gestauten und ungestauten Werten nur insgesamt eine Regressionsgerade bestimmt, da sich in diesem Blutdruckbereich bei Anurie die gestauten und ungestauten Werte gleich verhalten (siehe später).

a) Mark

Der Anstiegswinkel der Regressionsgeraden beträgt bei
der Kontrolle $61^{\circ} 45'$
der Gruppe 1 (0,9 % NaCl) $63^{\circ} 55'$
der Gruppe 2 (1,5 % NaCl) $53^{\circ} 40'$

Fußpunkte der Regressionsgeraden ($y = 0$)

Kontrolle	$x = 24,4$ mm Hg
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$x = 28,2$ mm Hg
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$x = 22,8$ mm Hg

Die Regressionsgerade mit dem niedrigsten Anstiegswinkel hat auch den niedrigsten Fußpunkt (Gruppe 2 (1,5 % NaCl)). Die Regressionsgerade der Gruppe 1 (0,9 % NaCl) hat den steilsten Anstiegswinkel aber auch den höchsten Fußpunkt.

Demnach dürften die Regressionsgeraden im Abschnitt A wohl als identisch betrachtet werden. Die geringen Unterschiede dürften durch Streuung bedingt sein. Eine systematische Abweichung von der Kontrolle ergibt sich nicht.

b) Rinde

Der Anstiegswinkel beträgt bei der

Kontrolle	$55^{\circ} 25'$
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$64^{\circ} 25'$
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$58^{\circ} 20'$

Fußpunkte der Regressionsgeraden ($y = 0$)

Kontrolle	$24,6$ mm Hg
Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$28,6$ mm Hg
Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$32,6$ mm Hg

Die geringen Abweichungen der Regressionsgeraden der Gruppe 1 (0,9 % NaCl) von der Kontrolle sind streuungsbedingt.

Die Regressionsgerade der Gruppe 2 (1,5 % NaCl) hat einen etwa 3° steileren Anstiegswinkel als die Kontrolle. Annähernd parallel dazu ist ihr Fußpunkt um 8 mm Hg in den höheren Blutdruckbereich verschoben. Die Unterschiede sind aber so gering, daß wir ihnen keine zu große Bedeutung beimessen möchten.

Vergleich der Regressionsgeraden im Abschnitt B und C zu Abb. 10

a) Gestaute Niere

Nach einer Abnahme der Inulinkonzentrationen (Abschnitt B) steigen diese bei der Kontrolle bei niedrigeren Blutdruckwerten als bei Gruppe 1 (0,9 % NaCl) und vor allem Gruppe 2 (1,5 % NaCl). Allerdings streuen die Werte sehr stark.

Regressionsgeraden werden nach subjektiv ausgewählten Werten ausgearbeitet. Stark streuende Werte können die Richtung von Regressionsgeraden und vor allem ihre Schnittpunkte erheblich verändern. Wir selbst möchten die Aussagekraft dieser Werte deshalb einschränken.

b) Ungestaute Niere

Die Abschnitte B und C verhalten sich bei allen drei Gruppen annähernd gleich.

Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Erhöhte Natriumzufuhr bewirkt einen Anstieg des Plasmanatriumspiegels.
2. Es war keine Erhöhung des Blutdruckes feststellbar.
3. Die glomeruläre Filtration wird durch erhöhte Kochsalzzufuhr nicht beeinträchtigt
 - a) Unter 49 mm Hg besteht bei allen Gruppen Anurie; über 54 mm Hg ist bei allen Tieren Urin nachweisbar.
 - b) Die Filtration setzt bei allen Gruppen in einem Blutdruckbereich von 22 - 25 mm Hg ein.
 - c) Maximale Inulinkonzentrationen im Nierengewebe werden bei allen Gruppen zwischen 38 - 42 mm Hg erreicht.
4. Kochsalzreiche Ernährung führte zu keinen unterschiedlichen Verhaltensweisen. Ödembildung war bei den von uns verwendeten Kochsalzkonzentrationen nicht feststellbar.

Erhöhte Natriumzufuhr bewirkt einen Anstieg des
Plasmanatriumspiegels

Die Natriumplasmakonzentration war bei Gruppe 1 (0,9 % NaCl) leicht und bei Gruppe 2 (1,5 % NaCl) signifikant erhöht.

Wie in der Einleitung gezeigt wurde, kann der Natriumbestand des Körpers, speziell die Natriumplasmakonzentration durch Anpassung der Natriumausscheidung an die Natriumaufnahme weitgehend konstant gehalten werden. Die entscheidende Bedeutung kommt hierbei der Niere zu. Hier wird jede Änderung der Natriumausscheidung durch eine variable tubuläre Natriumresorption erreicht. Die Natriumresorption wird vor allem durch das Nebennierenrindenhormon Aldosteron gesteuert.

Die Natriumausscheidung ist durch einen Grenzwert der Natriumkonzentrierungsfähigkeit der Niere beschränkt. Bei genügender Wasserzufuhr können erhebliche Mengen von Kochsalz ausgeschwemmt werden.

In unserem Fall scheint der Grenzwert der renalen Natriumausscheidung bei Gruppe 1 (0,9 % NaCl) eben erreicht zu sein, während er bei Gruppe 2 (1,5 % NaCl) bereits signifikant überschritten ist.

Eine ähnlich bedingte Hypernaträmie findet man bei Schiffbrüchigen durch Trinken von Meerwasser.

Blutdruck

Der mittlere Blutdruck beträgt:

bei der Kontrolle	$119 \pm 8,05$ mm Hg
bei Gruppe 1 (0,9 % NaCl)	$117 \pm 8,2$ mm Hg
bei Gruppe 2 (1,5 % NaCl)	$118 \pm 9,1$ mm Hg

Es war nach Kochsalzfütterung kein Blutdruckanstieg feststellbar.

Anderen Autoren gelang es mit erhöhter Kochsalzzufuhr einen Hypertonus auszulösen:

Mertz, Gessler, Koschnick und Schröder beobachteten bei intravenöser Infusion einer 5 % Kochsalzlösung bei Hypertonikern innerhalb von 100 Minuten eine Zunahme des systolischen Blutdruckes um etwa 35 mm Hg (46).

Okano (49) und Mitarbeiter beobachteten bei Ratten durch Gabe von 1 % Natriumchloridlösung über 240 Tage eine leichte Blutdrucksteigerung. Bei 2 % und 3 % Natriumchloridlösung war der Blutdruck eindeutig auf Werte von 130 - 140 mm Hg gegenüber 110,5 - 118,5 bei normal ernährten Tieren erhöht.

Auch Kimura und Ota (37) erzeugten bei der Ratte durch alleinige Gabe von 3,4 % Kochsalzlösung über 27 Wochen einen Hochdruck. Diese von uns nicht beobachteten Blutdruckanstiege dürften wohl im wesentlichen von der Menge der Salzaufnahme und von der Zeitdauer der Salzfütterung abhängen.

In unseren Versuchen betrug die höchste Salzkonzentration nur 1,5 %, während die Salzdiät nur 20 Tage bis höchstens 6 Wochen dauerte.

Tobian (75) weist darauf hin, daß die Auslösung eines Hypertonus durch NaCl-Exzeß eines genetischen Faktors bedarf. Wie auch Dahl, Heine, Tassinari (13) gezeigt haben, reagieren durch Inzucht sensibilisierte Ratten auf NaCl-Belastung mit höheren Blutdruckwerten als Normaltiere. Auch die von Gross

und Sulser (28, 29) bei Kochsalzdiät und Cortexon beobachtete Hypertonie ist wohl weniger auf Kochsalz alleine, als auf Cortexon bzw. Cortexon in Verbindung mit Kochsalz zurückzuführen. Die oft ebenfalls beim Morbus Cushing beobachtete Hypertonie wird mit der sekundär bedingten Hypernaträmie einerseits und der durch die Glukokortikoide andererseits bedingten erhöhten Gefäßreagibilität auf Katecholamine erklärt. Kochsalzbelastung alleine ohne biologische Bereitschaft, ohne Gabe von Cortexon oder andere Substanzen führt in den von uns angewandten Konzentrationen nicht zu einer Erhöhung des Blutdruckes.

Inulinplasmakonzentrationen

Bei niedrigen Blutdruckwerten finden wir sehr hohe Inulinkonzentrationen im Plasma.

Erst bei beginnender glomerulärer Filtration über 22 mm Hg - also bei Inulinausscheidung durch die Niere - nimmt die Inulinplasmakonzentration steil ab.

Bei Blutdruckwerten über 60 - 65 mm Hg verhalten sich die Inulinkonzentrationen annähernd konstant. 60 - 65 mm Hg mit dem Quecksilbermanometer gemessen entsprechen einem tatsächlichen Blutdruck von etwa 80 mm Hg. Zwischen 80 - 180 mm Hg findet die Autoregulation statt. Daraus resultiert ein annähernd gleiches glomeruläres Filtrat in diesem Blutdruckbereich und die konstanten Inulinplasmakonzentrationen.

Nierenfunktion und glomeruläres Filtrat

Die Filtration setzt bei allen Gruppen zwischen 22 - 25 mm Hg ein. Maximale Inulinkonzentrationen im Nierengewebe werden bei 38 - 42 mm Hg erreicht. Diurese tritt in einem Bereich von 49 - 54 mm Hg ein. Die glomeruläre Filtration wird durch Kochsalzzufuhr nur wenig beeinträchtigt. Unterschiede dürften durch Streuung bedingt sein.

Gemeinsamer Verlauf der Kurven

1. Normurie

Normale Harnmengen. Inulinkonzentrationen im Urin und Nierengewebe niedrig.

Bei Unterbindung eines Ureters steigt das Inulin in der betreffenden Niere und im Nierenbecken auf hohe Werte, da im Gleichgewicht das Ultrafiltrat tubulär wieder resorbiert wird (Schirmeister, Schmidt 58), während das Inulin in den Tubuli liegen bleibt (Baumann 6, Gutmann 31)

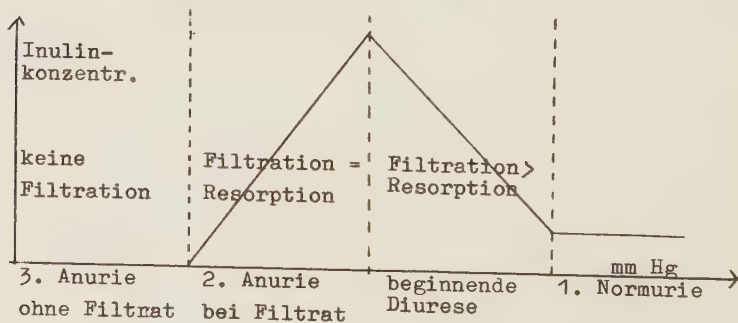
2. Anurie bei vorhandener Filtration

Das Filtrat wird vollständig resorbiert. Man findet hohe Inulinkonzentrationen im Nierengewebe. Es besteht kein Unterschied zwischen gestauter und ungestauter Niere.

3. Anurie ohne Filtrat

Die Inulinkonzentrationen in gestauter und ungestauter Niere sind gleich niedrig und entsprechen dem Inulinraum

Schematische Darstellung der Normurie und Anurie



Bei natriumverarmten Ratten (Schröder, Gessler 26) beginnt die Diurese bei einem höheren Blutdruck als bei normal ernährten Tieren. Bei gleichem Blutdruck ist das Glomerulumfiltrat kleiner. Wie ist es zu erklären, daß durch Kochsalzfütterung die glomeruläre Filtration nicht beeinflußt wird?

Hypothesen zur Ursache der glomerulären Filtratverminderung

Autoregulation

In den Glomerula der Niere wird aus dem Plasma Flüssigkeit (Ultrafiltrat) in den Kapselraum abgepreßt. Die Menge des Ultrafiltrates ist abhängig vom Filtrationsdruck.

Filtrationsdruck	=	Differenz der hydrostatischen Drucke im Kapillarlumen und Kapselraum
	-	Differenz der kolloidosmotischen Drucke im Blutplasma und Ultrafiltrat

Die Filtration beginnt bei einem Blutdruck von 25 mm Hg um bis ca. 80 mm Hg proportional zum Perfusionsdruck anzusteigen! In einem Blutdruckbereich zwischen 80 - 180 zeigen Nierendurchblutung (20, 64, 57) und Filtration (Ochwadt 48) konstante Werte. Diese Konstanz ist durch autoregulatorische Konstriktion des Vas afferens bedingt. Die Vasokonstriktion ist auch an der denervierten und isolierten Niere nachweisbar (Thurau 71).

Hämatin (Schröder 61, Gessler 25), Sublimat, Cruscheinwirkung (62) und Kochsalzmangel (Schröder, Gessler 26) führen zu einer Verminderung des glomerulären Filtrates.

Es lag auf der Hand, diese Befunde durch eine Fehlsteuerung des Autoregulationsmechanismus zu erklären.

Page (51), Braun-Menedez (9) und Hartroft (33) fanden in der Niere ein Ferment mit einer blutdrucksteigernden und gefäßverengenden Wirkung: Renin. Es war deshalb naheliegend, Renin für die Konstruktion des Vas afferens verantwortlich zu machen.

Renin ist ein Enzym, das aus Angiotensinogen das Decapeptid Angiotensin I freisetzt. Eine spezifische Serumpeptidase (converting enzyme) spaltet daraus das Octapeptid Angiotensin II ab, das eine der vasokonstriktorstärkenden am wirksamsten Substanzen im Organismus ist. Inaktiviert wird Angiotensin II schließlich durch die sogenannte Angiotensinase durch Zerlegung in kleinere Bruchstücke.

Ort der Reninbildung

Die afferente Arteriole enthält am Kontaktpunkt mit dem Tubulus granulierten Zellen (Epitheloidzellen der Media), die nach Hartroft (33) sekretorische Eigenschaften haben und als reninbildend angesehen werden. Sie bilden zusammen mit den Macula-densa-Zellen des fröhdistalen Tubulus den juxtaglomerulären Apparat. Die Macula-densa ist als Rezeptor aufzufassen, der die granulierten Epitheloidzellen zur Freisetzung von Renin veranlaßt. Juxtaglomeruläre Zellgranulierung kann als Zeichen der Reninaktivität aufgefaßt werden (33).

Der Reningehalt der Niere ist erhöht bei:

- a) kochsalzärmerer Diät (Hartroft 33, Schnermann 59)
- b) Adrenalektomie (Gross 29)
- c) Ischämie (Kokot 38)
- d) Chlorothiaziden (Ajzen 1)
- e) Hypovolämie (Bohle 8)

und erniedrigt bei:

- a) abgeklemmter Nierenarterie der kontralateralen Seite (Gross 29)
- b) nach Gabe von hohen Dosen Cortexon (Gross 28, 29)
- c) nach Denervation der Niere
- d) primärem Hyperaldosteronismus (Bohle 8)
- e) kochsalzreicher Diät (Hartroft 33, Wolff 79)

Hypothesen zur Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat

I. Thureau und Mitarbeiter nehmen einen Anstieg der Natriumkonzentration an der Macula-densa als adäquaten Reiz für die Reninfreisetzung an.

Bei Tieren mit hohem Reningehalt der Nieren fanden Thureau und Mitarbeiter in Mikropunktionsversuchen durch Erhöhung der Natriumkonzentration an der Macula-densa eine Filtratverminderung während bei reninarmen Nieren - z.B. bei Kochsalzfütterung - keine Verminderung des Filtrates zu finden war (Thureau 70, 72, 73). Nach Thureau nimmt die Natriumkonzentration an der Macula-densa zu, wenn die Resorption hinter der Filtration herhinkt.

Das ist der Fall bei:

- a) erhöhter Strömungsgeschwindigkeit (Cortney 12)
- b) Ischämie (Schnermann 60)
- c) Aldosteronmangel

II. Nach Eigler (19) reagiert die Macula-densa nicht auf einen bestimmten Na-Gehalt, sondern auf Abweichung von einem Na-Quotienten zwischen Plasma und intratubulärer Flüssigkeit:

$$\frac{\text{Na}_{\text{Pl}}}{\text{Na}_{\text{dTF}}}$$

Bei Verminderung des Quotienten durch Erhöhung von Na_{dTF} bleibt das sezernierte Renin auf das jeweilige Na_{dTF} beschränkt. Eine Erhöhung des Natrium-Quotienten führt zur Reninsekretion und blockiert gleichzeitig die lokale Reninwirkung am Vas afferens.

III. Nach Gross et al. (30) und Vander (76, 77) bewirkt nicht eine Erhöhung sondern eine Erniedrigung der Natriumkonzentration an der Macula-densa eine Reninfreisetzung.

IV. Tobian (75) und Skinner (67) machen für die Reninsekretion nicht Chemo- sondern Barorezeptoren am Vas afferens verantwortlich. So stelle Bayliss fest, daß sich die glatte Muskulatur von Arterien kurze Zeit nach passiver Dehnung kontrahiert (Bayliss 7).

Barorezeptoren sprechen auf eine verminderte Wandspannung an bei (Tobian 75)

- a) Nebennierenrindeninsuffizienz
- b) Einengung einer Nierenarterie
- c) Salzentzug, Chlorothiazide

Begründung für ein unverändertes Filtrat bei Kochsalzdiät

Kochsalzfütterung führt zu einer Reninverarmung der Nieren, so daß eine Konstriktion des Vas afferens nicht so leicht stattfinden kann. Dadurch tritt keine Verminderung des glomerulären Filtrates auf.

Das steht auch in Übereinstimmung mit Befunden von Schnermann, Nagel und Thureau (59). Sie fanden bei kochsalzarm ernährten Ratten den Reningehalt der Nieren erhöht. Retrograde Infusion des Tubulus mit einer Lösung von 150 mval/l Natrium und damit Erhöhung der Natriumkonzentration an der Macula-densa führte zu einer Verminderung des Filtrates.

Bei reninarmen Nieren, hervorgerufen durch kochsalzreiche Diät, führte die retrograde Perfusion zu keiner Filtratverminderung.

Auch nach Versuchen von Mc Donald, Thiel, die Bona und Oken (45) übt natriumreiche Diät eher eine prohektive Rolle auf die Niere aus: Bei normal ernährten Ratten wurde durch intramuskuläre Injektion von Glycerin ein akutes Nierenversagen ausgelöst. Bei Tieren, die 2 Monate mit 1 % NaCl-Lösung getränkt und gleichfalls vorbehandelt worden waren, ließen sich keine Symptome eines Nierenversagens feststellen.

Zusammenfassung

Eine Gruppe weißer, männlicher Ratten wurde mindestens 20 Tage mit einer 0,9 % NaCl-Lösung getränkt. Eine zweite Gruppe erhielt ebenfalls für mindestens 20 Tage eine 1,5 % Kochsalzlösung. Die Wirkung höherer Kochsalzkonzentrationen über eine längere Zeitdauer als 42 Tage sollte hier nicht untersucht werden.

Wir verglichen diese beiden Gruppen mit Tieren, die normal ernährt worden waren:

1. Erhöhte Natriumaufnahme bewirkt einen Anstieg des Plasma-natriumspiegels auf $149 \pm 6,7$ mvl/l bei Fütterung von 0,9 % NaCl-Lösung und auf $150,8$ mval/l bei Fütterung von 1,5 % Kochsalzlösung gegenüber $143 \pm 2,2$ mval/l bei normal ernährten Tieren.
2. Der Blutdruck bewegte sich bei kochsalzreich ernährten Tieren im Bereich der Norm. Es kam zu keinem Anstieg.
3. Die glomeruläre Filtration wird durch erhöhte Kochsalzaufnahme nicht verschlechtert.
 - a) Die Filtration setzt sowohl bei den kochsalzreich ernährten Tieren als auch bei der Kontrolle in einem Bereich von 22 - 25 mm Hg ein.
 - b) Der Beginn der Diurese liegt bei allen drei Gruppen bei 49 - 54 mm Hg - also annähernd im selben Bereich.
 - c) Die maximalen Inulinkonzentrationen im Nierengewebe werden bei kochsalzreich ernährten Tieren wie auch bei der Kontrolle in einem Bereich von 38 - 42 mm Hg erreicht.

Bedeutung der Kochsalzzufuhr für die Klinik

Kochsalzmangel verschlechtert eindeutig die glomeruläre Filtration (Schröder, Gessler 26, Wolff 79). Eine vermehrte Kochsalzzufuhr bringt hingegen keine Beeinträchtigung der glomerulären Filtration. Es ist deshalb wichtig, beim akuten und chronischen Nierenversagen für eine ausreichende Kochsalzzufuhr zu sorgen.

Literaturnachweis

- 1 Ajzen H. et al.
Renal vein renin and juxtaglomerular activity in sodium depleted subjects
Circ. Res. 17 (1965) 130 - 134
- 2 August, J. T., D. H. Nelson, G. W. Thorn
Response of normal subjects to large amounts of aldosterone
J. clin. Invest. 37 (1958) 1549
- 3 August J. T., D. H. Nelson
The dual action of aldosterone on renal sodium reabsorption in normal subjects.
Clin. Res. Proc. 7 (1959) 274
- 4 Badinez, O., H. Croxatto
Histological modifications of the adrenal cortex in the rat treated with potassium chloride
Bol. Soc. Biol. Santiago 5 (1948) 40
- 5 Balint P., J. Forgacs
Zur Bewertung der Inulinclearance
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271 (1960) 23
- 6 Baumann, M., H. Oelert, Rumrich, K. J. Ullrich
Ist Inulin zur Messung des Glomerulumfiltrates beim Warmblüter geeignet
Pflügers Arch. ges. Physiol. 282 (1965) 238
- 7 Bayliss, W. M.
On the local reactions of the arterial wall to changes of the internal pressure
J. Physiol. 28 (1902) 220
- 8 Bohle, A.
Niere und innere Sekretion unter besonderer Berücksichtigung der Morphologie des juxtaglomerulären Apparates
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968) 41 - 56
- 9 Braun-Menéndez, E.
Pharmacology of renin and hypertensin
Pharmacol. Rev. 8 (1956) 25
- 10 Brunner, H., G. Kuschinsky, G. Peters
Die Wirkung von Vasopressin auf die renale Wasser- und Salzausscheidung der Ratte bei Veränderungen der Salzkonzentration des Trinkwassers und nach Nierenparenchymresektion
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 228 (1956) 434
- 11 Crawford, B., H. Ludermann
The renal response to intravenous injection of sodium chloride solutions on man
J. clin. invest. 30 (1951) 1456
- 12 Cortney, M. A., W. Nagel, K. Thureau
A micropuncture study of the relationship between flow-rate through the loop of Henle and sodium concentration in the early distal tubule
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287 (1966) 286

- 13 Dahl, L. D., M. Heine, L. Tassinari
Effects of chronic excess salt ingestion
Journ. exp. Med. 122 (1965) 533 - 544
- 14 Davis, J. O., R. C. Bahn, N. A. Yankopoulos,
B. Kliman, R. E. Peterson
Acute effects of hypophysectomy and diencephalic Lesions
on aldosterone secretion
Amer. J. Physiol. 197 (1959) 380
- 15 Davis, J. O., C. C. J. Carpenter, C. R. Ayers, R. C. Bahn
Relation of anterior pituitary function to aldosterone and
corticosterone secretion in conscious dogs
Amer. J. Physiol. 199 (1960) 212
- 16 Davis, J. O., C. C. J. Carpenter, C. R. Ayers
Relation of renin and angiotensin II to the control of
aldosterone secretion
Circulet. Res. 11 (1962) 171
- 17 Deane, H. W., J. H. Show, R. O. Greep
The effect of altered sodium or potassium intake on the
width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the
rat's adrenal cortex
- 18 Edelman, J. S., J. Leibmann
Anatomy of body water and electrolytes
Amer. J. Med. 27 (1959) 256
- 19 Eigler, F. W.
Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteriellem Blut-
druck durch den Natriumgradienten an den Macula densa-Zel-
len
Klin. Wschr. 45 (1) (1967) 23 - 30
- 20 Forster, R. P., J. P. Maes
Effects of experimental neurogenic hypertension on renal
bloodflow and glomerular filtration rates in intact denervated
kidneys of unanesthetized rabbits with adrenal glands
demedullated
Amer. J. Physiol. 150 (1947) 534
- 21 Frey, E., J. Frey
Die Funktion der gesunden und kranken Niere
Springer, Berlin 1950
- 22 Friedberg, E. C.
Distribution of juxtaglomerular granules. A study of mice
on a salt restricted diet
Arch. Path. 80 (1965) 621 - 624
- 23 Gamble J. L.
Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular
fluid
6. Aufl. Cambridge, Mass. (1954)
- 24 Gessler, U., D. Anders, M. Hüllmann
Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten
Anurie beim hämorrhagischen Kollaps
Klin. Wschr. 43 (1965) 950

- 25 Gessler U., A. Loreth, K. Schröder, M. Steinhausen
Experimentelle Untersuchungen über die glomeruläre Filtration
anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung
Klin. Wschr. 44, (1966) 628 - 633
- 26 Schröder K., U. Gessler
Über die Beeinflussung der Restfiltration durch extreme
Kochsalzverarmung bei experimenteller Anurie
Verh. dtsh. Ges. Med. 73. Kongreß in Innsbruck (1967)
Verl. J. F. Bergmann, München 1967 1017 - 1020
- 27 Giroud, C. J. P., M. Saffran, A. V. Schally, J. Stachenko,
E. H. Venning
Production of aldosterone by the zona glomerulosa of rat
adrenal glands incubated in vitro
Proc. Soc. exp. Biol. 92 (1956) 855
- 28 Gross F., F. Sulser
Pressorische Substanzen in den Nieren experimentell
hypertonischer Ratten
Arch. exp. Path. u. Pharmak 229 (1956) 374 - 380
- 29 Gross F., P. Lichtlen
Experimental renal hypertension: renin content of kidneys
in intact and adrenalectomized rats given cortexone
Amer. J. Physiol. 195 (1958) 543 - 548
- 30 Gross, F., H. Brunner, M. Ziegler
Renin-Angiotensin system, aldosterone, and sodium balance
Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 119
- 31 Gutmann J., C. W. Gottschalk, W. E. Lassiter
Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney
Science 147 (1965) 753
- 32 Guyton, A. C., J. B. Longston, G. Nover
Theory for renal regulation by feedback at the juxta-
glomerular apparatus
In: Autoregulation of bloodflow
Proceedings of an Internal Symp. S. 187 N.Y.
Amer. Heart Assoc. 1964
- 33 Hartroft, Ph. M.
Juxtaglomerular cells
Circulat. Res. 12 (1963) 525 - 538
- 34 Herken, H., G. Senft, J. Schaper
Die Beteiligung des Vasopressins an der Entstehung des
Ödems
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
230 (1957) 284
- 35 Hodler, J.
Das Hyponaträmiesyndrom
Praxis 54 (1965) 1090 - 1092
- 36 Jard, S., F. Morel
Actions of vasotocin and some of its analogues on salt
and water excretion by the frog
Amer. J. Physiol. 204 (1963) 222

- 37 Kimura, T., M. Ota
Effects of ascorbic acid, riboflavin or choline on the
production of hypertension in the rat fed a diet rich
in sodium chloride
J. Vitam. 4 (1958) 310 - 318
- 38 Kokot, F., J. Kuska, Z. Czekala, A. Nowak
Reninaktivität im Nierenvenenplasma bei Kranken mit
Nierenischämie
Zeitschr. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. 11 (1968) 340 - 342
- 39 Liddle, G. W., L.E. Duncan jr., F. C. Bartter
Dual mechanism regulating adrenocortical function in man
Amer. J. Med. 21 (1956) 380
- 40 Loeb, R. F.
Chemical changes in the blood in Addison's Disease
Science 76 (1932) 420
- 41 Loeb, R. F.
Effect of sodium chloride in treatment of a patient with
Addison's Disease
Proc. Soc. exp. Biol. 30 (1933) 808
- 42 Luetscher, J. A., jr., R. H. Curtis
Observation on aldosterone in human urine.
Fed. Proc. 14 (1955) 746
- 43 Mach, P. S.
Differential diagnosis of hyponatremia
Rev. Pract. 10 (1960) 387 - 390
- 44 Mc Donald, I. R., M. Reich
Corticosteroid secretion by the autotransplanted adrenal gland
in the conscious sheep
J. Physiol. 147 (1959) 33
- 45 Mc Donald, D., G. Thiel, G. F. Di Bona, E. Oken
The prevention of a cute renal failure in the rat by
lay term saline loading: a possible role of the renin
angiotensin axis
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 131 (1969) 610 - 614
- 46 Mertz, D. P., U. Gessler, R. Koschnick, K. Schröder
Einfluß einer akuten intravenösen Kochsalzbelastung auf
Kreislauffunktion, Elektrolyt- und Wasserhaushalt von
hypertensiven Personen
Zeitschr. Kreislaufforsch. 4 (1968) 344 - 365
- 47 Nichols, J.
Studies of the adrenal glands of patients with low plasma
sodium
Arch. Path. 62 (1956) 419
- 48 Ochswadt, B.
Relation of renal blood supply to diuresis
Progr. cardiovasc. Dis. 3 (1961) 501
- 49 Okano, T., H. Esaki, Y. Miyazaki, T. Fuyita, H. Ogishima
Experimental studies on excessive intake of NaCl.
The effect of salt water intake on blood pressure of rat
Kurume med. J. 10 (1963) 214 - 224

- 50 Omae, T., G. M. C. Masson, I. H. Page
Release of renin in hypertensive rats
Amer. J. Physiol. 199 (1960) 637 - 643
- 51 Page, J. H.
Neural and humoral control of blood vessels
In: Ciba Found. Symp. on Hypertension
Humoral and neurogenic factors
London 1954, 123
- 52 Peters, G.
Nebennierenrinden-Inkretion und Wasser-Elektrolythaushalt
Thieme, Leipzig 1960
- 53 Pitcock, J. A., P. M. Hartroft
The juxtaglomerular cells in man and their relationship
to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa
of the adrenal cortex.
J. Path. 34 (1958) 863
- 54 Roemmelt, J. C., O. W. Sartorius, P. F. Pitts
Excretion and reabsorption of sodium and water in the
adrenal-ectomized dogs
Amer. J. Physiol. 1959 (1949) 124
- 55 Rosenfeld G., E. Rosenberg, F. Ungar, R. I. Dorfman
Regulation of the secretion of aldosterone-like material
Endocrinology 58 (1956) 255
- 56 Rosnagle, R. S., G. L. Farrell
Alterations in eletrolyte intake and adrenal steroid
secretion
Amer. J. Physiol. 187 (1956) 7
- 57 Sartorius, O. W., D. Cahoon, R. F. Pitts
The capacity of the adrenalectomized rat to secrete hydrogen
and ammonium ions
Endocrinology 51 (1952) 444
- 58 Schirmeister, Schmidt
Über die Autoregulation des Glomerulumfiltrates des Hundes
bei wachsendem intratubulärem Druck
Klin. Wschr. 40 (1962) 883 - 889
- 59 Schnermann, J., W. Nagel, K. Thureau
Weitere Befunde zur Funktion des juxtaglomerulären Appa-
rates in der Warmblüterniere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 283 (1965) 70
- 60 Schnermann, J., W. Nagel, K. Thureau
Die fröhdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach
renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287 (1966) 296
- 61 Schröder, K.
Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Häma-
tinvergiftung
Inaug. Dissert. Freiburg 1964
- 62 Schröder, K., U. Gessler
Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Crush
In: K. Krück: Akutelle Probleme der Nephrologie
IV Symp. Ges. Nephrol., Springer Verl. 1966

- 63 Scott, W. N., D. L. Maude, J. H. Shehadeh, A. K. Soloman
Absorption of Inulin by the renal tubule of necturus
Physiologist 7 (1964) 249
- 64 Selkurt, E. E., P. W. Hall, M. P. Spencer
Influence of graded arterial pressure decrement on renal
clearance of creatinine, PAH and sodium
Amer. J. Physiol. 159 (1949) 369
- 65 Siegenthaler W.
In: *Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und
Salzhaushaltes*
Springer Verl. (Berlin, Göttingen, Heidelberg) (1961)
11
- 66 Singer, B., M. P. Stack-Dunne
The secretion of aldosterone and corticosterone by the
rat adrenal
J. Endocr. 12 (1955) 130
- 67 Skinner, S. L., J. W. McCubbin, I. H. Page
Renal baroreceptor-control of renin-secretion
Science 141 (1963) 814 - 816
- 68 Soloman, A. K., D. L. Maude, J. H. Shehadeh, W. N. Scott
Inulin absorption by necturus proximal tubule and some
consequences thereof of secretion and excretion
2. Wiss. Konf. d. Ges. Dtsch. Nat.-forscher u. Ärzte
1964, Springer Verl. 1965
- 69 Stein, R. M. et al.: Dual effects of saline loading on renal
tubular sodium reabsorption in the dog
Amer. J. Physiol. 207 (1964) 826 - 834
- 70 Thureau, K., M. Mylle
Micropunktionsversuche zur Funktion des juxtaglomerulären
Apparates an der Warmblüterniere
3. Symp. Ges. Nephrol. 1964
In: *Normale und patholog. Funktionen des Nierentubulus*
K. J. Ullrich, K. Hierholzer
Verl. Hand Huber (Bern, Stuttgart) 1965
- 71 Thureau, K.
Renal hemodynamics
Amer. J. Med. 36 (1964) 698
- 72 Thureau, K., J. Schnermann
Regulierung des Einzelnephronfiltrates durch Veränderung
der Elektrolytzusammensetzung im Nephronabschnitt der
Macula densa
Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (1964) 86
- 73 Thureau, K., J. Schnermann
Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als
regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunk-
tionsversuche)
Klin. Wschr. 43 (1965) 410 - 412
- 74 Thureau, K., P. Deetjen, J. Ranke
Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im
hämorrhagischen Schock
In: H. Sarre, K. Rother: *Akutes Nierenversagen*
1. Symp. Ges. Nephrol. 1961
G. Thieme (Stuttgart) 1962, 65

- 75 Tobian, L.
Sodium, renal arterial distension, and the juxtaglomerular apparatus
Canad. Med. Ass. J. 90 (1964) 160 - 162
- 76 Vander, A. J., R. Miller
Control of renin secretion in the anesthetized dog
Amer. J. Physiol. 207 (1964) 537
- 77 Vander, A. J.
Control of renin release
Physiol. Rev. 47 (1967) 359
- 78 Wahler, B. E.
Bestimmung von 2 - 20 Inulin in tierischem Gewebe
Hoppe-Seylers Z.physiol. Chemie 180 (1949) 747
- 79 Wolff, G., W. Nagel, G. Weichert, U. Dräger, R. Schwager, K. Thureau
Die Verminderung des Glomerulumfiltrates nach hämorrhagischer Hypotension in Abhängigkeit vom Reningehalt der Niere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (1964) 95
- 80 Little, J. M.
A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin
J. biol. Chem. 180 (1949) 747
- 81 Ross, G. M., R. Mokotoff
Determination of inulin in muscle
J. biol. Chem. 190 (1951) 659

Lebenslauf

Am 13. 2. 1941 wurde ich als Sohn des Landwirtes Bernulph von Crailsheim und seiner Ehefrau Luidgard, geb. von Rotenhan in Bamberg geboren.

Im Herbst 1947 trat ich in die Volksschule in Eyrichshof/Ufr. ein. Von 1952 bis 1961 besuchte ich das Platen gymnasium in Ansbach, das ich mit dem Abitur beendete.

Von Oktober 1961 bis März 1963 leistete ich die Grundwehrdienstzeit bei der Bundeswehr ab.

Ab Sommersemester 1963 studierte ich ein Semester Philosophie, ab November des selben Jahres Medizin in Erlangen. Im Februar 1970 legte ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen ab.

Seit 26. August 1967 bin ich verheiratet und habe einen Sohn.

Am 1. April dieses Jahres habe ich die Medizinalassistentenzeit im Städtischen Krankenhaus Ansbach begonnen. Ich bin zur Zeit auf der Chirurgie tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
